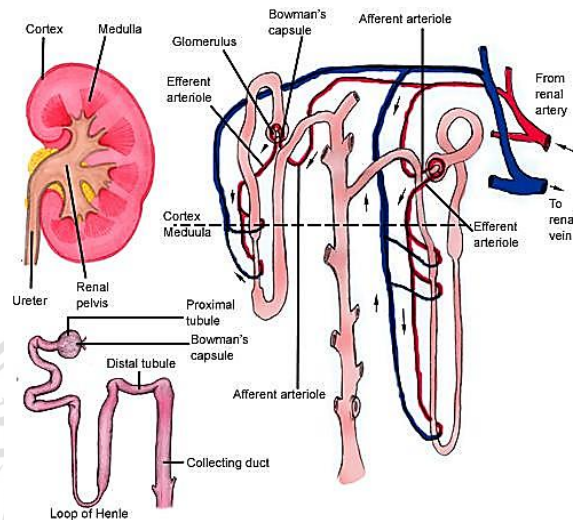


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

2.1.1 Anatomi dan struktur ginjal



Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal (Cheuck, 2013)

Setiap manusia mempunyai dua ginjal dengan berat yang bervariasi. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari ginjal kiri, karena adanya lobus hepatis dekstra yang besar. Ginjal terletak di ruang retroperitoneal antara vertebra torakal dua belas atau lumbal satu dan lumbal empat (Alatas H, 2002). Ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa, lalu di kelilingi oleh lemak perinefrik, kemudian oleh fascia perinefrik yang juga menyelubungi kelenjar adrenal. Korteks renalis terdapat di bagian luar yang berwarna coklat gelap dan medula renalis di bagian dalam berwarna coklat lebih terang. Bagian medula berbentuk kerucut disebut pelvis renalis, yang akan terhubung dengan ureter sehingga urin yang terbentuk dapat lewat menuju vesika urinaria (O'Callaghan, 2009).

Panjang dan berat ginjal bervariasi yaitu berkisar antara 125 g sampai 170 g pada pria dewasa dan 115 g - 155 g pada wanita dewasa. Panjang ginjal manusia kira-kira 11 cm sampai 12 cm, lebar 5,0 cm sampai 7,5 cm, dan ketebalan 2,5 cm sampai 3,0 cm (Nielsen et al, 2012). Terdapat kurang lebih satu juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal dalam setiap ginjal. Nefron terdiri dari

glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distalis dan tubulus kolektivus. Glomerulus merupakan unit kapiler yang disusun dari tubulus membentuk kapsula Bowman. Setiap glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola afferen yang membawa darah masuk glomerulus dan pembuluh darah arteriola efferen yang membawa darah keluar glomerulus. Pembuluh darah arteriola efferen bercabang menjadi kapiler peritubulus yang memperdarahi tubulus. Di sekeliling tubulus ginjal tersebut terdapat pembuluh kapiler, yaitu arteriola yang membawa darah dari dan menuju glomerulus, serta kapiler peritubulus yang memperdarahi jaringan ginjal (Verdiansah, 2016).

2.1.2 Fungsi Fisiologis Ginjal

Ginjal adalah organ ekskresi. Fungsi utama ginjal adalah menjaga kesetimbangan internal (*milieu interieur*) dengan jalan menjaga komposisi cairan ekstraseluler. Ginjal mempertahankan homeostasis dengan cara mengatur konsentrasi banyaknya konstituen plasma, terutama elektrolit, air, dan dengan mengestimasi zat-zat yang tidak diperlukan atau berlebihan di urin (Lukman et al., 2013). Untuk melaksanakan hal itu sejumlah besar cairan difiltrasi di glomerulus dan kemudian direabsorpsi dan disekresi di sepanjang nefron sehingga zat-zat yang berguna diserap kembali dan sisa-sisa metabolisme dikeluarkan sebagai urin, sedangkan air ditahan sesuai dengan kebutuhan tubuh (Alatas H, 2002).

Ginjal manusia masing-masing terdiri dari kurang lebih satu juta nefron. Setiap nefron memiliki sebuah glomerulus yang terletak terutama di korteks ginjal dan hasil penyaringannya akan menuju tubulus ginjal. Tubulus ginjal terdiri dari tubulus proksimal, tubulus distal, serta lengkung henle dimana terjadi reabsorpsi air, elektrolit, dan zat-zat penting yang terlarut lainnya; proses ini menghasilkan urin yang kemudian dialirkan ke dalam duktus koligentes, dimana air dalam urin tersebut akan diabsorpsi lebih lanjut sebelum dialirkan ke piramid ginjal. Bagian tebal dari lengkung henle asendens memiliki sekumpulan sel yang berlekatan dengan mesangium ekstraglomerular serta arteriol aferen, ketiganya membentuk aparatus jukstaglomerular; aparatus ini mensekresi renin dan berperan dalam pengaturan aliran darah ke glomerulus serta laju filtrasinya. Ginjal menerima kurang lebih 20% dari curah jantung dan menyaring 7 L cairan sertiap jam untuk

menghasilkan 50-100 mL urin setiap jam. Hal tersebut menunjukkan efisiensi proses reabsorpsi air dan zat terlarut lainnya oleh tubulus ginjal (Nielsen et al., 2012).

Fungsi ginjal secara keseluruhan dibagi dalam 2 golongan yaitu:

Fungsi Eksresi

1. Ekskresi sisa metabolisme protein

Sisa metabolisme lemak dan karbohidrat yaitu CO₂ dan H₂O dikeluarkan melalui paru dan kulit. Sisa metabolisme protein yaitu ureum, kalium, fosfat, sulfat anorganik dan asam urat dikeluarkan melalui ginjal.

2. Regulasi volume cairan tubuh

Bila tubuh kelebihan cairan maka terdapat rangsangan melalui arteri karotis interna ke osmoreseptor di hipotalamus anterior. Rangsangan tersebut diteruskan ke kelenjar hipofisis posterior sehingga produksi hormon anti-diuretik (ADH) dikurangi dan akibatnya diuresis menjadi banyak. Sebaliknya bila tubuh kekurangan air (dehidrasi), maka produksi ADH akan bertambah sehingga produksi urin berkurang karena penyerapan air di tubulus distal dan duktus koligens bertambah. Ginjal melakukan konservasi cairan dengan mekanisme *counter current*.

3. Menjaga Keseimbangan asam basa

Keseimbangan asam dan basa tubuh diatur oleh paru dan ginjal. Sesuai dengan rumus Henderson Hasselbach:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{NaHCO}_3 (\text{ginjal})}{\text{H}_2\text{CO}_3 (\text{paru})}$$

Paru menjaga jumlah H₂CO₃ plasma dengan mengatur kadar pCO₂ dan ginjal menjaga konsentrasi NaHCO₃ dengan cara menyerap NaHCO₃ dan mensekresi H⁺ di tubulus.

4. Fungsi Endokrin

5. Partisipasi dalam eritropoesis

Pengalaman klinis penderita CKD sering disertai dengan anemia berat yang nonkromik. Ternyata bahwa untuk pembentukan sel darah merah diperlukan

zat eritropoietin. Eritropoietin dirubah dari proeritropoietin yang mungkin dibuat dalam hati oleh zat yang diproduksi di ginjal yang disebut faktor eritropoietik ginjal (*kidney erythropoietic factor*).

6. Pengaturan Tekanan Darah

Bila terjadi Iskemia ginjal misalnya oleh stenosis arteri renalis, maka grandula renin akan dilepas dari aparat jukstaglomerular. Renin akan merubah angiotensinogen di dalam darah mnjadi angiotensin I. Kemudian angiotensin I dirubah lagi menjadi Angiotensin II oleh enzim konvertase di paru. Angiotensin II mempunyai 2 efek, yaitu mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah periver dan merangsang korteks kelenjar adrenal untuk memproduksi aldosteron. Aldosteron bersifat meretensi air dan natrium sehingga akibatnya volume darah bertambah . Kombinasi kedua efek tersebut akan mengakibatkan hipertensi.

7. Keseimbangan kalsium dan fosfor (Alatas H., 2002).

2.2 Tinjauan Tentang *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.1 Definisi CKD

Chronic Kidney Disease (CKD) adalah kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal kurang dari 60% ginjal normal bersifat progresif dan irreversible, menyebabkan ketidakmampuan ginjal untuk membuang toksin dan produk sisa dari darah serta tidak dapat berfungsi secara maksimal, dimana kerusakan ginjal tersebut ditandai dengan albuminuria (>30 mg albumin urin per gram dari creatinin urin). Glomerular Filtration Rate (GFR) <60 ml/menit/1,73m² dengan jangka waktu lebih dari 3 bulan (Black & Hawks, 2009; Kliger, 2010; National Kidney Disease Education Program, 2010; Smeltzer & Bare, 2001).

2.2.2 Epidemiologi CKD

Prevalensi CKD saat ini terus mengalami peningkatan di seluruh belahan dunia. Diperkirakan lebih dari 50 juta penduduk dunia mengalami CKD dan 1 juta dari mereka membutuhkan terapi pengganti ginjal . Prevalensi CKD di Amerika Serikat menurut data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) tahun 2013 sebesar 14% dimana terjadi peningkatan pada tahun sebelumnya yaitu sebesar 12,5%. CKD diperkirakan akan terus meningkat sebesar 20-25% setiap tahunnya pada populasi di Amerika Serikat. Sedangkan di Indonesia

menurut Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia jumlah yang menderita penyakit gagal ginjal kronik sekitar 50 orang per satu juta penduduk (Lukman et al., 2013).

Riskesdas 2013 mengumpulkan data responden yang didiagnosis dokter menderita penyakit gagal ginjal kronis, juga beberapa faktor risiko penyakit ginjal yaitu hipertensi, diabetes melitus dan obesitas. Hasil Riskesdas 2013, populasi umur ≥ 15 tahun yang terdiagnosis gagal ginjal kronis sebesar 0,2%. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi CKD di negara-negara lain, juga hasil penelitian Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2006, yang mendapatkan prevalensi CKD sebesar 12,5%. Hal ini karena Riskesdas 2013 hanya menangkap data orang yang terdiagnosis CKD sedangkan sebagian besar CKD di Indonesia baru terdiagnosis pada tahap lanjut dan akhir. Hasil Riskesdas 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%), dan kuintil indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%. Sedangkan provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4 % (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2017). Diagnosa penyakit utama pasien hemodialisis baru dari data renal unit yang terkirim menunjukkan pasien Gagal Ginjal Terminal/ESRD merupakan pasien terbanyak (84%) diikuti dengan pasien Gagal Ginjal Akut/ARF sebanyak 9%, dan pasien Gagal Ginjal Akut pada GKG sebanyak 7% (Indonesian Renal Registry, 2014).

2.2.3 Etiologi CKD

CKD merupakan penyakit multifaktorial. Penyebab CKD bervariasi antara satu negara dengan negara yang lainnya. Penyebab penyakit ginjal kronik yang paling sering di negara maju seperti Amerika Serikat adalah diabetik nefropati, sedangkan penyebab penyakit ginjal kronik di negara berkembang adalah glomerulonefritis kronik dan nefritis interstisial. Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan CKD seperti hipertensi, diabetes melitus, penambahan

usia, ada riwayat keluarga penyakit ginjal kronik, obesitas, penyakit kardiovaskular, berat lahir rendah, penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik, keracunan obat, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu saluran kemih dan penyakit ginjal bawaan (Tjekyan, 2012)

Penyebab terjadinya CKD dipengaruhi oleh 3 faktor. Faktor susceptibility terkait dengan peningkatan resiko CKD akan tetapi tidak terbukti secara langsung menjadi penyebab dari CKD, faktor progresif yang dapat mengakibatkan cepatnya penurunan fungsi ginjal dan memperburuk CKD, serta faktor inisiasi merupakan faktor yang dapat secara langsung menyebabkan CKD. Faktor susceptibility meliputi usia, penurunan massa ginjal, kelahiran dengan berat badan rendah, ras, riwayat CKD pada keluarga, inflamasi sistemik, dan dislipidemia. Faktor progressifitas antara lain glikemia pada diabetes, peningkatan tekanan darah, proteinuria, hiperlipidemia, obesitas, dan merokok. Faktor inisiasi antara lain glomerulonefritis, diabetes mellitus, hipertensi, ginjal polikistik, lupus, dan batu ginjal (Wells et al., 2015).

Urutan penyebab pasien CKD pada data tahun 2014 di Indonesia masih sama dengan tahun sebelumnya. Penyakit ginjal hipertensi meningkat menjadi 37 % diikuti oleh Nefropati diabetika sebanyak 27 %. Glomerulopati primer 10 %, Nefropati Obstruktif 7 % , Pielonefritis kronik 7%, Nefropati lupus 1%, Nefropati asam urat 1%, ginjal polikistik 1%, Tidak diketahui 2% (IRR, 2014).

2.2.4 Klasifikasi CKD

CKD dapat diklasifikasikan menurut 2 hal yaitu, menurut diagnosis etiologi dan menurut derajat (stage) penyakit. Menurut diagnosis etiologi, CKD dapat di golongan menjadi penyakit ginjal diabetes, penyakit ginjal non diabetes, dan penyakit pada transplantasi sebagai berikut :

Tabel 2. 1 Klasifikasi CKD Menurut Diagnosis Etiologi

Penyakit	Tipe Mayor (contoh)
Penyakit Ginjal Diabetes	Diabetes Tipe 1 dan 2
Penyakit Ginjal non Diabetes	Penyakit Glomerular (penyakit autoimun, infeksi sistemik, obat, neoplasia)

	Penyakit vaskular (penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati) Penyakit tubulointerstisial (pielonefritis kronik, obstruksi, keracunan obat) Penyakit Kistik (ginjal polikistik)
Penyakit pada tranplantasi	Rejeksi kronik Keracunan obat Penyakit recurrent

Dikutip dari : Suwitra dalam Sudoyo, et al (2009)

Sesuai rekomendasi The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tahun 2012, Klasifikasi PGK menurut derajat penyakit di kelompokkan menjadi 5 derajat, dikelompokkan atas penurunan faal ginjal berdasarkan LFG, yaitu :

Tabel 2. 2 Definition and classification of chronic kidney disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2012

Stages of chronic kidney disease

Stage	Description	GFR (ml/min per 1.73 m ²)
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; ↑, increased; ↓, decreased.

Nilai laju filtrasi glomerulus merupakan parameter terbaik untuk mengukur fungsi ginjal. Nilai ini dianjurkan dihitung dengan rumus Cockcroft-Gault atau

Rumus Cockcroft-Gault	Formula MDRD
Klirens Kreatinin = LFG = $\frac{(140 - \text{usia}) \times \text{BB dalam kg} \times (85\% \text{ wanita})}{72 \times \text{SK}}$	1. Standar LFG = $186 \times (\text{SK})^{-1.154} \times (\text{usia})^{-0.203}$ x 0,742 (pada wanita) x 1,212 (jika kulit hitam) x 1,227 (jika Cina) 2. LFG Jepang = $0,813 \times 141 \times \min (\text{SK}/\kappa, 1) \alpha \times \max (\text{SK}/\kappa,$ 3. LFG Indonesia = $3/3,3 \times (\text{SK})^{-1.154} \times (\text{usia})^{-0.203}$ x 0,712 (pada wanita)

rumus MDRD (modification of diet in renal disease). Stadium dini penyakit ginjal kronik dapat dideteksi dengan pemeriksaan laboratorium. Pengukuran kadar kreatinin serum dilanjutkan dengan penghitungan nilai laju filtrasi glomerulus dapat mengidentifikasi pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal. Pemeriksaan ekskresi albumin dalam urin dapat mengidentifikasi pada sebagian pasien dengan kerusakan ginjal. Deteksi dini kerusakan ginjal sangat penting untuk dapat memberikan pengobatan segera, sebelum terjadi kerusakan dan komplikasi lebih lanjut.

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadangan ginjal (renal reserve) pada keadaan dimana basal LFG masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60 % penderita masih belum merasakan keluhan, tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG sudah 30% mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturia, badan lemah, mual dan nafsu makan berkurang dan penurunan berat badan. Pada LFG dibawah 30% akan memperlihatkan tanda dan gejala uremia yang nyata seperti anemia, tekanan darah meningkat, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya (Suwitra K, 2014).

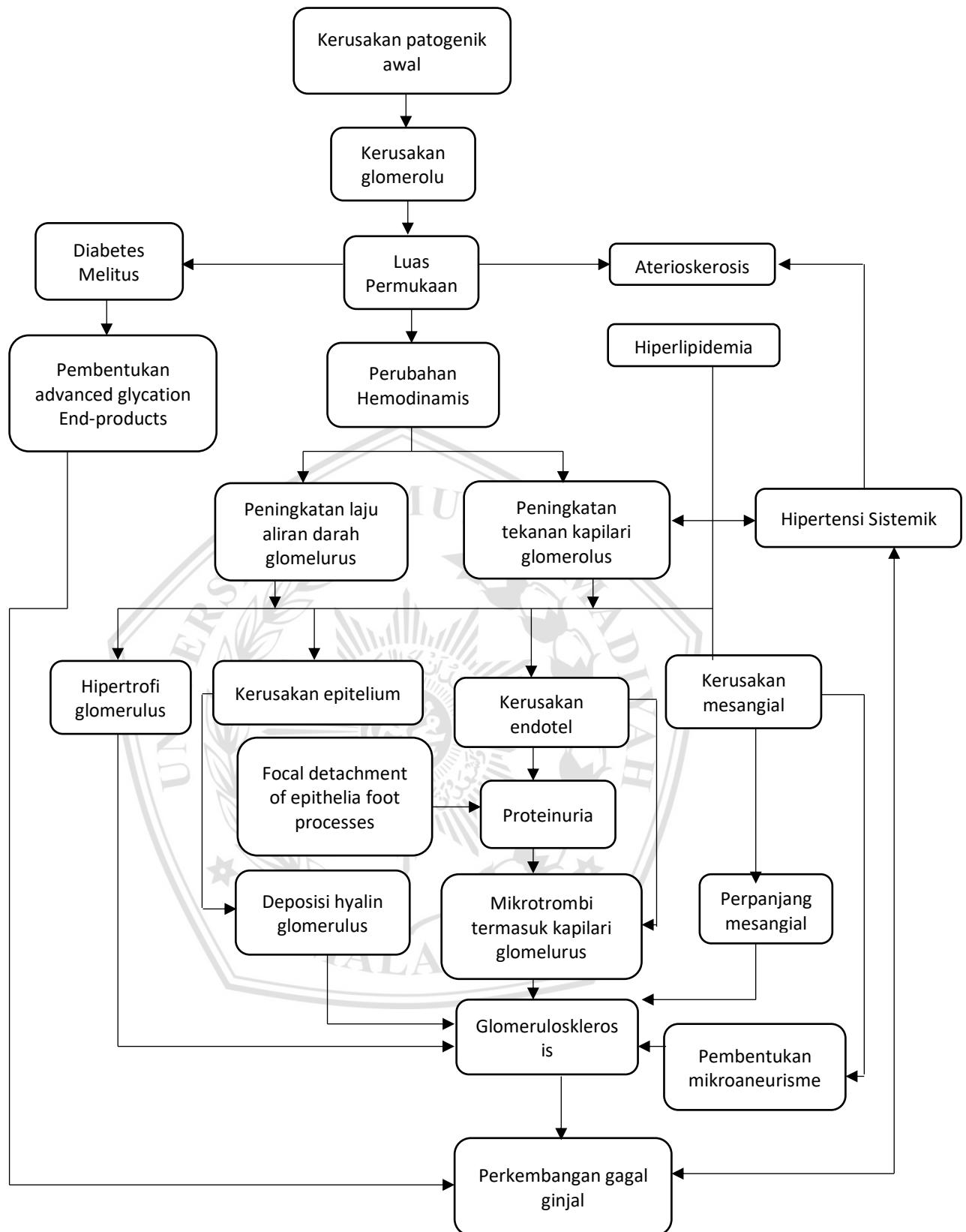
2.2.5 Patofisiologi CKD

Pada ginjal yang normal terdapat sekitar 1 juta nefron, yang masing-masing memberikan kontribusi terhadap total laju filtrasi glomerulus. Bila nefron terserang penyakit, maka seluruh unitnya akan hancur, namun sisa nefron yang masih utuh tetap bekerja normal. Uremia akan terjadi bila jumlah nefron sudah sangat berkurang sehingga cairan dan elektrolit tidak dapat dipertahankan lagi. Ginjal dapat beradaptasi dengan menjalankan fungsinya dalam mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit tubuh kendati GFR sangat menurun (Price and Wilson, 2005).

Pada kondisi terjadinya CKD ginjal akan melakukan adaptasi dengan meningkatkan GFR pada nefron normal yang tersisa dengan proses yang disebut adaptasi hiperfiltrasi. Akibatnya pasien CKD stadium ringan akan memiliki nilai

konsentrasi serum kreatinin normal atau mendekati normal. Pada CKD stadium ringan hingga sedang terjadi mekanisme homeostatis pada tubulus ginjal sehingga konsentrasi natrium, kalium, kalsium, fosfor, serta cairan tubuh dalam nilai normal. Aktivitas tersebut akan menyebabkan kerusakan jangka panjang pada glomeruli nefron yang tersisa yang menyebabkan terjadinya insufisiensi ginjal secara progressif dan terjadinya proteinuria (Jayaraman dan Vort, 2010).

Pada stadium paling dini dari CKD terjadi kehilangan daya cadang ginjal. Kemudian secara perlahan akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progressif ditandai dengan adanya peningkatan kadar urea dan kreatinin. Pada saat GFR 60% pasien masih belum merasakan keluhan (asimptomatik), tapi terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada GFR sebesar 30%, pasien sudah memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritis, mual, muntah, dan lainnya pasien juga rentan terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas, maupun infeksi saluran cerna. Pada stadium ini juga terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipovolemia atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada GFR dibawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (renal replacement therapy) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal (Suwitra, 2014).



Gambar 2. 2 Mekanisme kerusakan pada penyakit ginjal (Sukandar, 2011)

2.2.6 Manifestasi Klinik CKD

Pada umumnya penderita CKD stadium 1-3 tidak mengalami gejala apa-apa atau tidak mengalami gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, endokrin dan metabolik yang tampak secara klinis (asimtomatik). Gangguan yang tampak secara klinis biasanya baru terlihat pada CKD stadium 4 dan 5. Beberapa gangguan yang sering muncul pada pasien CKD anak adalah: gangguan pertumbuhan, kekurangan gizi dan protein, gangguan elektrolit, asidosis, osteodistrofi ginjal, anemia dan hipertensi (Rachmadi D, 2010).

2.2.7 Data Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan menilai GFR, Blood Urea Nitrogen (BUN), kreatinin, biokimiawi darah, serta urinalisis. GFR merupakan volume plasma yang difiltrasi oleh glomeruli per satuan waktu dan biasanya diukur dengan memperkirakan tingkat klirens substansi dari plasma. GFR bervariasi berdasarkan ukuran tubuh dan luas permukaan tubuh (SIGN, 2008). Penurunan GFR dihitung dengan menggunakan rumus Kockroft-Gault (Effendi dan Markum, 2014). BUN akan mengalami peningkatan seiring terjadi penurunan GFR. Laju produksi urea tidak stabil dan meningkat dengan diet protein, adanya luka pada jaringan seperti terjadinya pendarahan, trauma otot, dan pemberian steroid (Lopez-Giacoman dan Madero, 2015).

Pemeriksaan biokimiawi darah dan urinalisis juga dilakukan pada pasien CKD. Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik. Kelainan urinalisis meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, cast, isotenuria (Suwitra, 2014).

2.2.8 Komplikasi Pada CKD

2.2.8.1 Gangguan Keseimbangan Elektrolit

Penurunan jumlah nefron mengakibatkan gangguan keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa. Gagal ginjal yang berada pada tahap yang lebih berat, tubulus tidak dapat lagi menukar K^+ / H^+ untuk Na^+ sehingga menyebabkan hiperkalemia yang berat yang nantinya dapat memicu terjadinya henti jantung,

sehingga sisa-sisa metabolisme tidak dapat di keluarkan dari dalam tubuh (Martono, 2015).

Natrium dan Air (Hipernatrium)

Dengan berkurangnya GFR yang progresif pada pasien CKD, ginjal akan mempertahankan keseimbangan natrium dengan meningkatkan ekskresi natrium oleh nefron yang masih baik (Atalas, 2002). Hipernatremia adalah masalah elektrolit umum yang didefinisikan sebagai peningkatan konsentrasi natrium serum pada nilai yang melebihi 145 mmol/L. Hal ini didefinisikan sebagai suatu kondisi hiperosmolar yang disebabkan oleh penurunan kadar elektrolit cairan tubuh total (Lukitsch, 2016).

Sebagian besar hipernatremia berawal dari kehilangan air yang tidak tergantikan, sehingga volume tubuh biasanya rendah. Pertahanan utama tubuh melawan hipernatremia adalah rasa haus. Hipernatremia dapat juga di akibatkan kelebihan aldosteron, yang menyebabkan retensi natrium berlebihan. Hipernatremia dapat terjadi jika mekanisme pemekatan urin tidak efisien dan urin terencerkan dengan jumlah natrium yang rendah. Hal ini terjadi pada diabetes insipidus dan penyakit tubulointerstisial serta pada penggunaan diuretik (O'Callaghan C, 2009).

Hiperkalemia

Kalium adalah ion intraseluler utama dalam tubuh dan berperan penting dalam menjaga fungsi sel. Kalium tubuh total terdistribusi 98% intrasel dan 2% ekstrasel. Sedikit saja terjadi perubahan dalam distribusi ini dapat menyebabkan hipokalemia atau hiperkalemia. Ginjal yang sehat memiliki kapasitas yang besar untuk mempertahankan homeostasis kalium dalam menghadapi kalium yang berlebih. Ginjal bertanggung jawab dalam menjaga kadar kalium tubuh total dengan mencocokkan asupan kalium dan ekskresi kalium (Sandala, 2016).

Bila kadar kalium kurang dari 3,5 mEq/L disebut sebagai hipokalemia dan kadar kalium lebih dari 5,3 mEq/L disebut sebagai hiperkalemia. Kekurangan ion kalium dapat menyebabkan frekuensi denyut jantung melambat. Peningkatan kalium plasma 3-4 mEq/L dapat menyebabkan aritmia jantung, konsentrasi yang

lebih tinggi lagi dapat menimbulkan henti jantung atau fibrilasi jantung (Yaswir, 2012).

Penyebab terjadinya Hiperkalemi, yaitu; *Pergerakan luar sel*. Selama asidosis metabolik, ion H^+ masuk ke sel untuk dibufer dan ion K^+ meninggalkan sel untuk mempertahankan elektronitas. *Kegagalan Sekresi ginjal*. Pada gagal ginjal, akumulasi kalium disebabkan oleh berkurangnya jumlah nefron yang dapat mengekskresi kalium (O'Callaghan C, 2009). Penyebab lain hiperkalemi adalah berkurangnya ekskresi kalium melalui ginjal yang terjadi pada hiperaldosteronisme, gagal ginjal, pemakaian siklosporin atau akibat koreksi ion kalium berlebihan dan pada kasus kasus yang mendapat terapi angiotensin converting enzyme inhibitor dan potassium sparing diuretic (Sandala G, 2016). Pada pasien CKD selain hiperkalemia dapat terjadi hipokalemia. Keadaan hipokalemia biasanya terjadi akibat pemakaian diuretik seperti hidroklortiazid, furosemid atau bisa juga akibat pemberian diet rendah kalium (Atalas, 2002).

2.2.8.2 Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik didefinisikan sebagai penurunan konsentrasi serum bikarbonat (HCO_3) sering dikaitkan dengan penurunan pH darah. Pada asidosis metabolik, konsentrasi bikarbonat plasma dan filtrat rendah. Asidosis metabolik biasanya ditemukan pada pasien CKD dengan GFR $<25\%$ dari normal (Alatas H, 2002). Asidosis secara langsung menstimulasi glutamin pada tubulus proksimal, menghasilkan NH_4^+ untuk ekskresi dan membentuk bikarbonat baru. Asidosis juga meningkatkan ekskresi H^+ sehingga meningkatkan reabsorpsi bikarbonat pada tubulus proksimal dan distal. Asidosis secara langsung menstimulasi pelepasan renin, yang meningkatkan produksi angiotensin II, dan sekresi aldosteron, yang juga meningkatkan aktivitas H^+ ATPase pada sel interkalasi tipe A (O'Callaghan C, 2009).

2.2.8.3 Gangguan Metabolisme

Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan dimana glukosa darah seseorang sedang dalam tingkat tinggi. Hiperglikemia kronik umumnya terjadi pada penyakit Diabetes Melitus (DM) menyebabkan angka kematian dan kecatatan yang tinggi

akibat komplikasi yang ditimbulkan (Yuliadi et al, 2014). Pasien CKD dapat disertai timbulnya intoleransi glukosa. Hasil uji intoleransi glukosa akan menunjukkan adanya hiperglikemia. Keadaan ini sebagai akibat terjadinya resistensi terhadap insulin yang menghambat masuknya glukosa ke dalam sel (Alatas H, 2002).

Hiperlipidemia

Pada CKD biasanya timbul hiperlipidemia yang bermanifestasi sebagai hipertrigliserida, kadar kolestrol darah normal, peninggian VLDL (*very low density lipoprotein*) dan penurunan LDL (*low density lipoprotein*). Hal ini terjadi karena meningkatnya produksi trigliserida di hepar akibat hiperinsulinisme dan menurunnya fungsi ginjal serta karena menurunnya katabolisme trigliserida (Alatas H, 2002).

Pada 85% sampai 90% pasien dengan penurunan fungsi ginjal dan proteinuria lebih dari 3 g/hari, terjadi peningkatan plasma total dan lowdensity lipoprotein kolesterol. Sekitar 50% dari pasien tersebut mempunyai nilai yang rendah (<35 mg/dL) pada high-density lipoprotein kolesterol, dan 60% mempunyai konsentrasi trigliserida lebih dari 200 mg/dL (Joy et al., 2008).

2.2.8.4 Osteodistrofi ginjal

Osteodistrofi ginjal adalah perubahan histologis yang terjadi pada struktur tulang pada pasien CKD sebagai akibat gangguan absorpsi kalsium, hiperfungsi paratiroid, dan gangguan pembentukan vitamin D aktif (Rachmadi D, 2010).

Ginjal adalah tempat utama untuk mengekskresi fosfat dan hidroksilasi 1- α -hidroksilasi vitamin D. CKD dapat memperparah hyperphosphatemia pada pasien akibat penurunan jumlah dari 1, 25 dihidroksi-vitamin D yang tidak memadai yang mencerminkan berkurangnya sintesis dari parenkim jaringan parut. Selain itu, ekskresi fosfat ginjal berkurang. Secara bersama kedua proses menyebabkan kadar kalsium serum turun sehingga terjadi peningkatan sekresi PTH (*Parathyroid hormone*) (Thomas et al, 2008).

2.2.8.5 Hipertensi

Penyakit vaskular merupakan penyebab utama kematian pada CKD. Pada pasien yang tidak menyandang diabetes, hipertensi mungkin merupakan faktor

resiko yang paling penting. Sebagian besar hipertensi pada CKD disebabkan hipervolemia akibat retensi natrium dan air (O'Callaghan C, 2009). Terjadinya hipertensi pada pasien CKD disebabkan karena tingginya kadar renin akibat ginjal yang rusak. Tetapi bila GFR menurun dan jumlah urin berkurang, hipertensi terjadi akibat kelebihan cairan. (Rachmadi D, 2010).

2.2.8.6 Anemia

Anemia terjadi pada 80-90% pasien PGK, terutama bila sudah mencapai stadium 3. Anemia terutama disebabkan oleh defisiensi Erythropoietic Stimulating Factors (ESF). Dalam keadaan normal 90 % eritropoietin (EPO) dihasilkan di ginjal tepatnya oleh juxtaglomerulus dan hanya 10% yang diproduksi di hati. Eritropoietin mempengaruhi produksi eritrosit dengan merangsang proliferasi, diferensiasi dan maturasi prekursor eritroid. Keadaan anemia terjadi karena defisiensi eritropoietin yang dihasilkan oleh sel peritubular sebagai respon hipoksia local akibat pengurangan parenkim ginjal fungsional.⁸ Respon tubuh yang normal terhadap keadaan anemia adalah merangsang fibroblas peritubular ginjal untuk meningkatkan produksi EPO, yang mana EPO dapat meningkat lebih dari 100 kali dari nilai normal bila hematokrit dibawah 20%. Pada pasien CKD, respon ini terganggu sehingga terjadilah anemia dengan konsentrasi EPO yang rendah, dimana hal ini dikaitkan dengan defisiensi eritropoietin pada CKD (Hidayat R, 2016).

Hal-hal lain yang ikut berperan dalam terjadinya anemia adalah defisiensi besi kehilangan darah misalnya terjadi pada pendarahan saluran cerna serta hematuria, masa hidup eritrosit yang pendek akibat hemolisis, defisiensi asam folat, penekanan sumsum tulang oleh substansi uremik proses inflamasi akut maupun kronik (Suwitra, 2014).

2.2.9 Penatalaksanaan CKD

Penatalaksanaan yang diberikan pada pasien CKD disesuaikan dengan stadium penyakit pasien tersebut (National Kidney Foundation, 2010). Pengobatan CKD dibagi dalam dua tahap yaitu penanganan konservatif dan terapi penggantian ginjal. Penanganan CKD secara konservatif terdiri dari tindakan untuk menghambat berkembangnya CKD, menstabilkan keadaan pasien, dan mengobati setiap faktor

yang reversible. Sedangkan penanganan dengan pengganti ginjal dapat dilakukan dialisis intermiten atau transplantasi ginjal yang merupakan cara paling efektif untuk penanganan CKD. Tujuan dari terapi konservatif adalah mencegah memburuknya faal ginjal secara progresif, meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksin azotemia, memperbaiki metabolisme secara optimal, dan memelihara keseimbangan cairan elektrolit. Beberapa tindakan konservatif yang dapat dilakukan dengan pengaturan diet pada pasien gagal ginjal kronis. (Haryanti I, 2015).

2.2.9.1 Gangguan Keseimbangan Elektrolit

Natrium dan Air

Hipernatremia biasanya disebabkan oleh defisiensi air dalam tubuh relatif terhadap natrium, bila konsentrasi natrium plasma meningkat di atas normal (135-145 mEq/L). Hipernatremia selalu menyebabkan hiperosmolalitas karena natrium merupakan ion ekstraseluler utama. Hiperosmolalitas mengakibatkan sel otak menciut karena air meninggalkan sel secara osmosis (Yaswir dan Ferawati, 2012).

Pengobatannya antara lain dengan mengoreksi defisit air dan mencegah kehilangan lebih lanjut dengan mengoreksi penyebab yang mendasarinya. Tergantung pada tingkat keparahan, penggantian air dilakukan dengan asupan air secara oral dan intravena dengan larutan dekstroza (glukosa) 5% (dekstroza dikeluarkan oleh metabolisme). Natrium plasma harus diperiksa secara teratur untuk memastikan koreksi tidak dilakukan terlalu cepat (target 12 mmol/L per jam) (O'Callaghan, 2009).

Hiperkalemia

Hiperkalemia biasanya menunjukkan penurunan sekresi kalium urin atau yang lebih jarang, pelepasan akut dari sel atau kegagalan kalium memasuki sel. Pada CKD, akumulasi kalium disebabkan oleh berkurangnya jumlah nefron yang dapat mengekskresi kalium. Tindakan utama untuk mencegah terjadinya hiperkalemia adalah membatasi pemasukan kalium. Bila kadar kalium >6 mEq/l tanpa gejala klinis, cukup dengan pemberian kalitake 1-2 kali/ hari sampai kadar kalium <6 mEq/l. Bila kadar kalium >7 mEq/l dan disertai kelainan EKG

(gelombang T meninggi dan QRS kompleks melebar) harus diberikan kalsium glukonas atau natrium bikarbonas (Rachmadi D, 2002).

Pada pasien harus dipasang monitor jantung. Jika terdapat perubahan EKG pengobatan harus cepat dilakukan. Awalnya, kalsium diberikan dalam bentuk kalsium glukonat atau kalsium klorida, akan melawan (antagonis terhadap) efek kalium pada potensi aksi jantung, namun tidak bertahan lama. Untuk jangka menengah, kalium dapat digerakkan masuk ke dalam sel dengan pemberian insulin, dikombinasikan dengan glukosa, untuk mencegah hipoglikemia. Agonis B2 dapat juga digunakan. Pemberian natrium bikarbonat menyebabkan alkalosis sementara, yang juga memacu pergerakan kalium intraseluler. Untuk jangka panjang kelebihan kalium harus dikeluarkan dari tubuh. Diuretik, seperti furosemid, dikombinasikan dengan hidrasi, akan meningkatkan ekskresi oleh ginjal. Jika fungsi ginjal sangat terganggu, dialisis atau hemofiltrasi akan mengeluarkan kalium (O'Callaghan, 2009).

Untuk terapi lain hiperkalemia yaitu dilakukan diet rendah kalium dengan tidak mengonsumsi obat-obatan atau makanan yang mengandung kalium tinggi. Jumlah yang diperbolehkan dalam diet adalah 40 hingga 80 mEq/ hari. Makanan yang mengandung kalium seperti sup, pisang, dan jus buah murni. Pemberian kalium yang berlebihan akan menyebabkan hiperkalemia yang berbahaya (Haryanti dan Nisa, 2015).

2.2.9.2 Asidosis Metabolik

Mengatasi asidosis metabolik dilakukan dengan memberikan Na bikarbonat. Hal ini hendaknya dilakukan secara hati-hati untuk menghindari terjadinya alkalosis metabolik yang justru bersifat lebih fatal. Dosis Na bikarbonat ditetapkan dengan terlebih dahulu melakukan pemeriksaan analisis gas darah. Dosis tersebut adalah: **$0,3 \times \text{BB (kg)} \times (\text{defisit } \text{HCO}_3^- \text{ plasma dalam meq/L} \times 0,084)$** . **Lima puluh meq diberikan dalam bolus IV, sisanya dihabiskan dalam 4-6 jam.** Dalam keadaan tidak bisa melakukan pemeriksaan analisis gas darah, Na bicarbonat dapat diberikan maksimal dengan dosis 100 meq/L/24 jam. (Suwitra K, 2014).

Karena keterkaitan asidosis CKD dengan katabolisme otot dan penyakit tulang, asidosis uremik dan asidosis hiperkloremik pada CKD memerlukan penggantian

basa per oral untuk mempertahankan $[\text{HCO}_3^-]$ antara 20 dan 24 mmol/L. Keadaan ini dapat dicapai dengan bahan alkalis dalam jumlah relatif kecil (1,0-1,5 mmol/kg berat per hari). Natrium sitrat (larutan Shohl) atau tablet NaHCO_3 (tablet 650 mg mengandung 7,8 mEq) sama efektifnya sebagai garam pembasa. Sitrat meningkatkan absorpsi aluminium dari saluran cerna dan jangan diberikan bersama dengan antasida yang mengandung aluminium karena resiko intoksikasi aluminium. Bila terdapat hiperkalemia, perlu ditambahkan furosemid (60-80 mg/hari) (Jameson L, 2010)

2.2.9.3 Gangguan Metabolisme

Hiperglikemia

Tujuan penatalaksanaan pasien hiperglikemia dalam jangka pendek adalah agar tercapainya target pengendalian glukosa darah pada kadar normal serta hilangnya gejala-gejala klinik yang menyertainya. Sedangkan pada jangka panjang adalah mencegah atau mengurangi komplikasi (Almasdy D, 2015). Seperti halnya insulin, eliminasi beberapa obat juga menurun pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang juga akan memperpanjang paparan obat maupun metabolitnya yang berpotensi meningkatkan efek samping. Eliminasi sulfonilurea dan metabolitnya sangat dipengaruhi oleh fungsi ginjal, sehingga pada pasien PGK stadium 3-5 generasi pertama sulfonilurea harus dihindari, tetapi generasi kedua yaitu glipizide

Tabel 2. 3 Pedoman pemilihan OAD pada CKD

Class	Drug	CKD Stage 3–5	Dialysis	Complication
First-generation sulfonylurea	Acetohexamide	Avoid	Avoid	Hypoglycemia
	Chlorpropamide	GFR 50–70 ml/min/1.73 m ² : ↓ 50% GFR < 50 ml/min/1.73 m ² : Avoid	Avoid	Hypoglycemia
	Tolazamide	Avoid	Avoid	Hypoglycemia
	Tolbutamide	Avoid	Avoid	Hypoglycemia
Second-generation sulfonylurea	Glipizide	No dose adjustment	No dose adjustment	
	Glyburide	Avoid	Avoid	Hypoglycemia
	Glimepiride	Low dose: 1 mg/day	Avoid	Hypoglycemia
α-Glucosidase inhibitors	Acarbose	SCr > 2 mg/dl: Avoid	Avoid	Possible hepatic toxicity
	Miglitol	SCr > 2 mg/dl: Avoid	Avoid	
Biguanide	Metformin	Contraindicated: Male: SCr > 1.5 mg/dl Female: SCr > 1.4 mg/dl	Avoid	Lactic acidosis
TZDs	Pioglitazone	No dose adjustment	No dose adjustment	Volume retention
	Rosiglitazone	No dose adjustment	No dose adjustment	Volume retention
Meglitinides	Repaglinide	No dose adjustment	No dose adjustment	
	Nateglinide	Initiate low dose: 60 mg	Avoid	Hypoglycemia
Incretin mimetic	Exenatide	No dose adjustment	No dose adjustment	
Amylin analog	Pramlintide	No dose adjustment GFR < 20 ml/min/1.73 m ² : Unknown	Unknown	
Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor	Sitagliptin	GFR 30–50 ml/min/1.73 m ² : ↓ 25% GFR < 30 ml/min/1.73 m ² : ↓ 50%	↓ 50%	Hypoglycemia

Adapted from Ref. 10; SCr, serum creatinine

dapat direkomendasikan oleh karena metabolitnya tidak aktif dan risiko hipoglikemia jauh lebih rendah. Metformin direkomendasi untuk kebanyakan pasien dengan tipe diabetes 2 dengan gagal ginjal kronik stadium 1 atau 2 yang memiliki fungsi renal stabil yang tidak berubah selama 3 bulan terakhir (Kalbemed, 2011).

Hiperlipidemia

Prevalensi hiperlipidemia meningkat selama penurunan fungsi ginjal. KDIGO guidelines merekomendasikan terapi dengan statin (misal, atorvastatin 20 mg, fluvastatin 80 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg) pada orang dewasa berumur 50 tahun atau lebih tua dengan stadium CKD 1 sampai 5 tanpa dialisis. Pada pasien dengan ESRD, profil lipid harus ditetapkan sedikitnya setiap tahun dan 2 sampai 3 bulan setelah perubahan pengobatan (Wells et al., 2015).

Pasien CKD pada stadium 3 yang juga mempunyai penyakit vaskuler dapat menggunakan terapi statin, tapi sampai sekarang tidak ada bukti kuat bahwa pasien CKD tanpa penyakit pembuluh darah atau dengan peningkatan stadium CKD dapat menggunakan obat-obat tersebut. Selain itu, resiko miopati meningkat dari penggunaan fibrat dan statin pada CKD. Oleh karena itu dosis fibrat harus diturunkan pada pasien CKD dengan stadium 3 dan 4 dan fibrat harus dihindarkan pada CKD stadium 5. Statin harus dimulai dengan dosis awal yang rendah (Duli et al., 2016). Gemfibrozil (1200mg setiap hari) sebagai alternatif pengobatan statin untuk pasien dengan gagal ginjal kronik (stadium 1-3) yang berisiko kardiovaskular intermediate atau tinggi dengan kadar kolesterol HDL rendah (10mmol/L). Trigliserida puasa >10mmol/L pada stadium gagal ginjal kronik manapun seharusnya diobati dengan perubahan gaya hidup dan menambah gemfibrozil atau niasin, seperti yang diperlukan untuk mengurangi risiko pankreatitis akut (Lubis R, 2016).

2.2.9.4 Osteodistrofi ginjal

Pasien dengan CKD mengalami penurunan kadar kalsitriol serum (1,25 dihidroksi vitamin D) dan peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) serum sehingga KDOQI menganjurkan pemeriksaan kadar kalsium dan fosfat setiap bulan dan kadar PTH minimal setiap 3 bulan. Pasien dengan kadar PTH tinggi (> 300

pg/mL) dapat diberikan vitamin D aktif (Rocaltrol) 0.01-0.05 µg/kgBB/hari untuk mensupresi sekresi PTH serta harus membatasi asupan fosfat dari diet (Rachmadi D, 2010). Restriksi fosfat digunakan terus menerus untuk mengobati hiperfosfatemia. Terapi dengan pengikat fosfat yang mengandung kalsium (kalsium karbonat atau kalsium asetat) dimulai jika restriksi makanan gagal untuk mengontrol hiperfosfatemia dan jika tidak ditemukan hiperkalsemia. Mempertimbangkan untuk meresepkan analog vitamin D jika kadar serum hormone paratiroid utuh >53pmol/L. Terapi seharusnya dihentikan jika hiperkalsemia atau hiperfosfatemia terbentuk atau jika kadar hormon paratiroid <10,6pmol/L (Lubis R, 2016).

2.2.9.5 Hipertensi

Untuk penanganan kondisi atau gejala hipertensi pada pasien gagal ginjal, digunakan monoterapi dan kombinasi terapi. Penggunaan OAT (Obat Anti Hipertensi) golongan ACE inhibitor yaitu Captopril lebih efektif karena obat ini bekerja dengan menghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA) yang selain dapat menurunkan tekanan darah, juga memperlambat perkembangan penyakit ginjal yang telah ada. penggunaan OAT golongan Calcium Channel Blocker (CCB) yaitu Nifedipine cukup efektif karena pada pasien dengan gangguan ginjal, penggunaan CCB golongan dihidropiridin long acting sangat menguntungkan karena memiliki efek renoprotektif dengan menurunkan resistensi vaskular ginjal dan meningkatkan aliran darah ke ginjal tanpa mengubah LFG (Laju Filtrasi Glomerulus) dan sedikit dieliminasi pada ginjal (Putra R.P, 2007).

Terapi lainnya adalah dengan menggunakan diuretik kuat seperti furosemide yang sebagian besar digunakan untuk mengatasi kondisi edema pada pasien gagal ginjal (terutama jika disertai dengan adanya gagal jantung kongestif) disamping sebagai terapi kombinasi penanganan hipertensi. Selain obat-obat tersebut, dalam penanganan hipertensi pada pasien gagal ginjal juga digunakan kombinasi terapi lainnya dari obat seperti Clonidine, Amlodipine, serta obat golongan Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) yaitu Losartan dan Valsartan. Hal ini dilakukan untuk tujuan mengontrol tekanan darah pasien yang sebagian besar fluktuatif akibat kondisi ginjal pasien yang telah menurun (Putra R.P, 2007).

Modifikasi gaya hidup dan intervensi diet juga harus dilakukan pada pasien CKD. Pembatasan natrium dapat menurunkan BP (*Blood Pressure*), dan terutama melibatkan asupan “asin” makanan olahan. Indikasi pengobatan hipertensi, target terapi BP < 130/80 mmHg CKD tanpa proteinuria dan BP 120-129/75-79 mmHg CKD dengan proteinuria. *First Line Agents*-nya ACEI atau ARB dengan GFR > 20ml/menit/1,73m², Untuk *Second and Third Line Agents* yaitu dengan penambahan terapi thiazide atau CCB (Cohen and Townsend, 2011).

2.2.9.6 Anemia

Dengan perbaikan anemia, terdapat perbaikan dalam perkembangan kognitif, fungsi jantung dan ketahanan fisik serta menurunnya mortalitas (Mahesa dan Rachmadi, 2010). Pengobatan anemia dilakukan sesuai dengan penyebabnya. Bila ditemukan defisiensi zat besi (kadar feritin dan zat besi serum < dari normal) diberikan pengobatan zat besi per oral dengan dosis 2-3 mg besi elemental/kgbb/kali diberikan 3 kali sehari selama 3 bulan. Bila terjadi defisiensi folat, diberi pengobatan asam folat dengan dosis 1-5 mg/ hari selama 3-4 minggu. Bila pasien anemia disertai gejala mengancam jiwa, perlu diberikan transfusi darah PRC (*Packed red cell*) (10-20 ml/kgbb). Transfusi PRC diberikan bila kadar Hb < 6 g/dl (Rachmadi D, 2002).

Anemia pada penyakit ginjal kronis terjadi akibat produksi eritropoietin yang menurun dan massa sel tubular renal yang berkurang. Kompensasi jantung terhadap anemia menyebabkan hipertrofi ventrikel dan kardiomiopati sehingga meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung atau penyakit jantung iskemik. Rekomendasi KDOQI menyebutkan target hemoglobin 11 hingga 12 g/dL pada penderita CKD, dan penderita dengan kadar feritin serum < 100 ng/mL harus mendapat suplementasi besi dan *Recombinant human erythropoietin* (rHuEPO) dengan dosis 50-150mg/kgBB/hari subkutan digunakan untuk anemia akibat CKD (Rachmadi D, 2010).

2.2.9.7 Terapi Non Farmakologi

2.2.9.7.1 Hemodialisis

Pengganti ginjal modern menggunakan dialisis untuk mengeluarkan zat terlarut yang tidak diinginkan melalui difusi dan hemofiltrasi untuk mengeluarkan

air, yang membawa serta zat terlarut yang tidak diinginkan. Darah dipisahkan dari suatu cairan dengan membran semipermeabel, elektrolit dan zat lain akan berdifusi melewati membran sampai tercapai kesetimbangan (Ocallaghan, 2009).

2.2.9.7.2 Transplantasi Ginjal

Ginjal donor diimplan di fossa iliaka kanan atau kiri. Arteri renalis dijahit ke arteri iliaka eksterna atau interna dan vena renalis ke vena iliaka eksterna, dan ureter ditanam pada dinding kandung kemih. Untuk menghindari serangan antibodi segera, donor dan resipien harus memiliki golongan darah yang kompatibel (O'Callaghan, 2009).

2.3 Anemia pada CKD

2.3.1 Definisi Anemia pada CKD

Anemia secara umum didefinisikan sebagai berkurangnya volume eritrosit atau konsentrasi hemoglobin. Anemia bukan suatu keadaan spesifik, melainkan dapat disebabkan oleh bermacam-macam reaksi patologis dan fisiologis (Irawan H, 2013). World Health Organization (WHO) mendefinisikan anemia dengan konsentrasi hemoglobin $< 13,0$ gr/dl pada laki-laki dan wanita postmenopause dan $< 12,0$ gr/dl pada wanita lainnya (NKF-DOQI, 2002). The European Best Practice Guidelines untuk penatalaksanaan anemia pada pasien-pasien penyakit ginjal kronik mengatakan bahwa batas bawah hemoglobin normal adalah 11,5 gr/dl pada wanita dan 13,5 gr/dl pada laki-laki ≤ 70 tahun dan 12,0 gr/dl pada laki-laki > 70 tahun (O'Mara, 2008).

The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) merekomendasikan anemia pada pasien penyakit ginjal kronik jika kadar hemoglobin $< 11,0$ gr/dl (hematocrit $< 33\%$) pada wanita premonopause dan pasien prepubertas, dan $< 37\%$ pada laki-laki dewasa dan wanita postmeopause. Sedangkan menurut Pernefri 2011, dikatakan anemia pada penyakit ginjal jika Hb ≤ 10 gr/dl dan Ht $\leq 30\%$. (lubis A, 2016).

2.3.2 Epidemiologi Anemia pada CKD

Kejadian anemia pada CKD sering terjadi. Anemia terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik. Menurut Kidney Early Evaluation Program (KEEP)

and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 didapatkan prevalensi kejadian anemia pada CKD sekitar 73,8% (Hidayat R, 2010). Pada tahun 2007 - 2010 sekitar 14,0% dari populasi orang dewasa AS ditemukan dengan status CKD. Umumnya anemia pada populasi CKD dua kali lipat (15,4%) dari pada populasi anemia tanpa CKD (7,6%). Prevalensi anemia meningkat dengan tahap CKD, dari 8,4% pada stage 1 sampai 53,4% pada stage 5. Sebanyak 22,8% dari pasien CKD dengan anemia dilaporkan dirawat karena anemia selama 3 bulan sebelumnya, 14,6% pasien pada tahap CKD 1-2 dan 26,4% dari pasien pada tahap 3-4 (Stauffer dan Fan, 2014).

2.3.3 Etiologi Anemia pada CKD

Anemia pada CKD terutama disebabkan karena defisiensi relatif dari eritropoietin (EPO), namun ada faktor-faktor lain yang dapat mempermudah terjadinya anemia, antara lain memendeknya umur sel darah merah, inhibisi sumsum tulang, dan paling sering defisiensi zat besi dan folat. Anemia yang terjadi pada pasien CKD dapat menyebabkan menurunnya kualitas hidup pasien. Selain itu anemia pada pasien CKD juga meningkatkan terjadinya morbiditas dan mortalitas (Ismatullah, 2015).

Anemia dikelompokkan menjadi tiga kategori etiologi: penurunan produksi sel darah merah, meningkatnya kerusakan RBC (**Red Blood Cell**), dan kehilangan darah. Anemia penyakit kronis dan anemia penyakit ginjal kronis (CKD) keduanya termasuk dalam kategori penurunan produksi RBC. Bila klasifikasi anemia didasarkan pada morfologi sel darah merah, baik anemia penyakit kronis maupun penyakit ginjal kronis biasanya termasuk dalam klasifikasi normokromik, anemia normositik (Lerma, 2017).

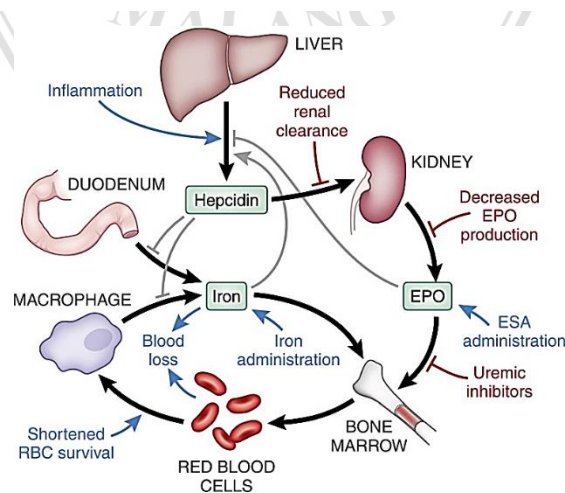
Tabel 2. 4 Etiologi Anemia pada CKD

Etiologi	Penjabaran Etiologi
Penyebab utama	Defisiensi relatif dari eritropoietin

Penyebab tambahan	Kekurangan zat besi	
	Inflamasi akut dan kronik	
	Pendeknya masa hidup eritrosit	
	Bleeding diathesis	
	Hiperparatiroidisme/ fibrosis sumsum tulang	
Kondisi Komorbiditas	Hemoglobinopati,	hipotiroid,
	hipertiroid, kehamilan, penyakit HIV,	
	penyakit autoimun, obat immunosupresif	

2.3.4 Patofisiologi Anemia pada CKD

Anemia pada CKD dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme yakni defisiensi besi, folat, vitamin B12, perdarahan gastrointestinal, hiperparatiroidisme berat, inflamasi sistemik dan umur sel darah merah yang singkat. Penurunan sintesis Erythropoietin adalah etiologi yang paling penting dan spesifik penyebab anemia pada CKD. Erythropoietin adalah glikoprotein yang disekresi oleh fibroblas interstitial ginjal dan sangat penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel darah merah pada sumsum tulang. Pada pasien CKD atrofi tubular menghasilkan fibrosis tubulointerstitial, yang menghambat sintesis erythropoietin pada ginjal dan menyebabkan terjadinya anemia (Thomas et al, 2008).



Gambar 2. 3 Skema representasi mekanisme anemia pada CKD (Babitt and Lin, 2012).

Besi dan erythropoietin sangat penting untuk produksi sel darah merah di dalam sumsum tulang. Ketersediaan besi dikendalikan oleh hepcidin hormon hati, yang mengatur penyerapan zat besi dan daur ulang besi dari sel-sel darah merah yang sudah tua dan dihancurkan oleh makrofag. Ada beberapa umpan balik siklus yang mengontrol kadar hepcidin, termasuk besi dan *erythropoietin*. Pada pasien CKD (terutama pada pasien penyakit ginjal stadium akhir hemodialisis), kadar hepcidin ditemukan sangat tinggi, diduga karena penurunan klirens ginjal dan induksi akibat inflamasi, yang mengarah pada terbatasnya eritropoiesis besi. CKD juga menghambat produksi EPO di ginjal, dan juga dapat menyebabkan inhibitor sirkulasi uremik diinduksi eritropoiesis, memendeknya umur sel darah merah, dan kehilangan darah (Babitt and Lin, 2012)

2.3.5 Data Lab dan Data penunjang Anemia pada CKD

Pada CKD, keadaan anemia yang terjadi tidak sepenuhnya berkaitan dengan penyakit ginjalnya. Anemia pada penyakit ginjal kronik dapat dijadikan diagnosis setelah mengeksklusikan adanya defisiensi besi dan kelainan eritrosit lainnya. Evaluasi terhadap anemia dimulai saat kadar hemoglobin $\leq 10\%$ atau hematokrit $\leq 30\%$ (Lubis A, 2016). Tindakan yang digunakan untuk mengetahui anemia dan penyebabnya meliputi hemoglobin, hematokrit, dan ketersediaan zat besi (yang diukur secara langsung oleh biopsi sumsum tulang, atau secara tidak langsung yang diukur dengan feritin, tingkat kejenuhan transferrin dan presentase sel darah merahhipokromik atau retikulosit) (NKF-DOQI, 2002).

Tabel 2. 5 Nilai Parameter Hematologi Normal

Tes	Rentang referensi			
	2-6	6-12	12-18	18-49
Hemoglobin (R/dl)	11,5- 15,5	11,5 – 15,5	M 13,0 – 16,0	M 13,5 -17,5
			F 12,0 – 16,0	F 12,0 – 16,0
Hematocrit (%)	34 – 40	35 – 45	M 37 – 49	M 41 - 53
			F 36 – 46	F 36 – 46
MVC (fL)	75 – 87	77 – 95	M 78 - 98	80 – 100
			F 78 – 102	

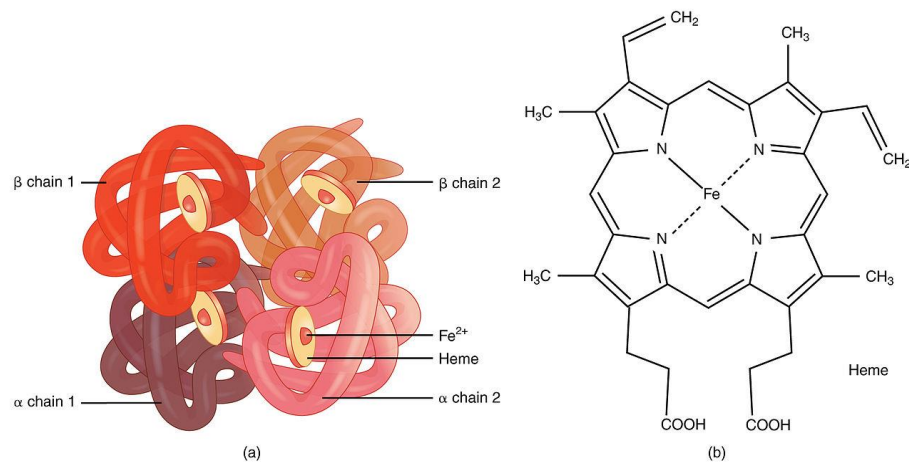
MCHC (%)		31 – 37	31 – 37	31 – 37
MCH (pg)	24 – 30	25 – 33	25 – 35	26 – 34
SDM (juta/mm ³)	3,9 – 5,3	4,0 – 5,2	M 4,5 – 5,3	M 4,5 - 5,9
Jumlah retikulosit, absolute (%)				0,5 – 1,5
Besi serum (mcg/dL)		50 - 120	50 – 120	M 50 – 160 F 40 – 150
TIBC (mcg/dL)	250 – 400	250 - 400	250 – 400	250 – 400
RDW (%)				11 – 16
Ferritin (ng/mL)	7 -140	7 -140	7 -140	M 15 -200 F 12 -150
Folat (ng/mL)				1,8 – 16,0
Vitamin B12 (pg/mL)				100 – 900 ³
Eritropoietin (mU/mL)				0 – 19
Serum MMA				75 – 270 Mm
Hemosistein total				5 – 14 MCM

*Keterangan F female; M male; MCHC, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MMA, methylmalonic acid; RDW, red blood cell distribution; TIBC, Total iron binding capacity (Sukandar dkk, 2009)

2.3.6. Terapi Anemia pada CKD

2.3.6.1 Terapi Besi

Struktur



Gambar 2. 4 Hemoglobin (Wikipedia)

Besi membentuk inti dari cincin besi-porpirin heme, yang bila bergabung dengan rantai globin yang tepat akan membentuk hemoglobin. Hemoglobin adalah suatu protein yang strukturnya memungkinkan ikatan reversibel dengan oksigen, memberikan mekanisme penting untuk transpor oksigen dari paru-paru ke jaringan-jaringan lain. Meskipun besi juga ada pada protein penting lainnya (mioglobin, sitokrom, dan lain lain) tetapi paling banyak berada di hemoglobin, karena itu anemia merupakan gambaran klinik yang paling menonjol dari kekurangan besi (Katzung, 2012).

Indikasi

Pengobatan dengan sediaan besi hanya diberikan bila terjadi defisiensi besi. Sebelum pengobatan dimulai, sangat penting untuk memastikan bahwa anemia bukan disebabkan oleh penyebab lainnya (misalnya karena cacing, erosi lambung, kanker saluran cerna (BPOM, 2008)).

Farmakokinetik

Absorpsi

Besi dalam keadaan normal diabsorpsi di duodenum dan jejunum proksimal, walaupun usus kecil bagian distal dapat mengabsorpsi besi bila diperlukan. Individu normal mengabsorpsi 5-10% zat besi. Absorpsi besi

ditingkatkan sebagai respon terhadap persediaan besi yang sedikit atau kebutuhan besi yang meningkat. Besi paling banyak terdapat di dalam daging yang akan diabsorpsi lebih efisien, karena besi heme di dalam hemoglobin daging dan mioglobin dapat diabsorpsi tanpa berubah sebagai hemin (bentuk feri dari heme). Besi di dalam makanan lainnya sering terikat pada phytates sehingga menurunkan absorpsi besi sebesar 50% (Katzung, 2012).

Distribusi

Besi yang diangkut di plasma terikat dengan transferin, suatu B-globin yang khusus mengikat ion feri. Besi dapat diangkut dari sel mukosa intestinal atau tempat penyimpanan di hati atau limpa untuk pembentukan sel darah merah di sumsum tulang.

Ekskresi

Sejumlah kecil besi hilang bersama-sama dengan lepasnya sel mukosa intestinal ke dalam feses, dan sejumlah kecil diekskresi di dalam empedu, urin dan keringat. Kehilangan normal harian sekitar 0,5 – 1 mg dan pada wanita yang menstruasi 1 – 2 mg (Katzung, 2012).

Kontaindikasi

Hemakromatosis, hemosidrosis, anemia hemolitik, reaksi hipersensitivitas (Sukandar, 2009).

Interaksi

Tetrasiklin mengurangi reabsorpsi karena pembentukan kompleks yang tidak larut, sehingga pemberian dosis harus dilakukan dengan interval 3 jam. Begitu pula halnya dengan antasida, garam kalsium dan fosfat (dalam makanan, susu). Metildopa, penisilin, probenesid dan senyawa fenotiazin adakalanya dapat menyebabkan anemia hemolitis akibat reaksi hipersensitasi. Vitamin C meningkatkan resorpsi senyawa ferro. Penyerapan senyawa kuinolon dikurangi oleh besi (Sukandar dkk, 2009). Bila diberikan setelah makan atau sewaktu makan, penyerapan akan berkurang hingga 40-50%. Namun mengingat efek samping pengobatan besi secara oral berupa mual, rasa tidak nyaman di ulu hati, dan

konstipasi,4 maka untuk mengurangi efek samping tersebut preparat besi diberikan segera setelah makan (Abdulsalam M, 2002).

Sediaan dan dosis

Sediaan

Ferrofumarat (generik) Tablet 200mg; 300mg; Kaptab 200mg. **Ferro Fumarat kombinasi; Ardivit** (Pharos Indonesia) Tablet salut gula, **Benevit M** (Bernofarm) Tablet salut gula, **Dexiron** (Dexa Medica) kapsul, **Hemafort** ([Phapros](#)) [Tablet salut gula](#); **Hemobion** (Medikon) kapsul; **Samcobion** (Samco Farma) Kapsul; **Hufabion** (Gratia Husada Pharma) Kapsul (IONI, 2008)

Ferrosulfat (generik) Tablet salut selaput 200mg; 300mg; sirup 150mg / 5 mL. **Ferro Folat** (generik) Tablet salut selaput, **Ferro Sulfat Kombinasi; Artoferrum** (Artois Pharmaceutical/ Arttopharma) Kaptab salut gula, **Iberet 500** (Abbott) Tablet salut selaput; Sirup, **Iberet Folic 500** (Abbott) Tablet salut selaput, **Livistar** (Kalbe Farma) Tablet salut gula, **Neo Potentol** (Dary Varia Laboratoria) Kapsul lunak, **Poly-Vi-Sol** (Squibb Indonesia) Drops (IONI, 2008).

Ferroglukonat (generik) Tablet , merah, berlapis, fero glukonat 300mg (besi 35 mg). **Ferro glukonat kombinasi; Biosanbe** (Sanbe Farma) Kapsul, **Megabion** (Emba Megafarma) Kapsul, **Novabion** (Novapharin) Kapsul, **Sangobion** (Merek Indonesia) Kapsul, **Ponita** (Bufa Aneka) Kapsul, **Etabion** (Errita Pharma) Kapsul (IONI, 2008)

Dosis

Dosis oral untuk anemia defisiensi besi sebesar 100-200 mg per hari. Dosis oral yang diberikan dalam bentuk fero sulfat sebesar 200 mg (= 65 mg besi elemental), diberikan 3 kali sehari; dosis garam fero 200 mg satu atau dua kali sehari hanya efektif untuk profilaksis atau untuk anemia defisiensi besi yang ringan. Kadar hemoglobin harus naik sekitar 100-200 mg per 100 mL (1-2 g per liter) per hari atau 2 g/100 mL (20 g/liter) dalam 3-4 minggu. Setelah hemoglobin kembali normal, terapi harus diteruskan untuk 3 bulan berikutnya untuk menaikkan cadangan besi. (IONI, 2008). Beberapa jenis preparat besi oral antara lain; **Ferro sulfat** 325 mg (65mg) digunakan 3-4 kali dalam sehari. **Ferro Glukonat** 325 mg

(36mg) digunakan 3-4 kali dalam sehari. **Ferro Fumarat** 325 mg (105 mg) untuk 2-3 hari (Tjay T, 2010).

Penggunaan secara intramuskular atau intravena berupa besi dextran dapat dipertimbangkan jika respon pengobatan oral tidak berjalan baik misalnya karena keadaan pasien tidak dapat menerima secara oral, kehilangan besi terlalu cepat yang tidak dapat dikompensasi dengan pemberian oral, atau gangguan saluran cerna misalnya malabsorpsi (Abdulsalam M, 2002). Iron Dextran mengandung 50mg Fe setiap mL (larutan 5%) untuk penggunaan IM atau IV.; Ferri sorbitolsitrat dosis IM (dalam) 100mg Fe sehari 2mL larutan. (Tjay T, 2010)

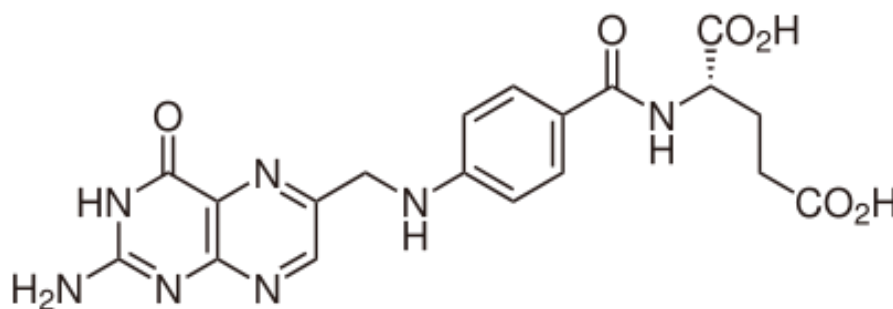
Efek Samping

Iritasi saluran cerna mungkin timbul akibat garam besi. Keluhan mual dan nyeri epigastrik tergantung dari dosis tetapi hubungan antara dosis dan perubahan defekasi (konstipasi atau diare) masih kurang jelas. Sediaan besi oral, khususnya sediaan lepas lambat, dapat memperburuk diare pada pasien dengan *inflammatory bowel disease*; penggunaan pada pasien dengan striktur dan divertikulum usus juga harus hati-hati (BPOM, 2008).

Peringatan

Individu dengan keseimbangan besi normal tidak boleh mengonsumsi besi secara kronis. Overdosis produk yang mengandung besi menyebabkan keracunan fatal pada anak-anak berumur kurang dari 6 tahun. Kehamilan tipe A (Sukandar, 2009).

2.3.6.2 Terapi Folat Struktur Kimia



Gambar 2. 5 Struktur Asam Folat

Indikasi

Anemia megaloblastik yang disebabkan oleh defisiensi asam folat (Sukandar dkk, 2009)

Kontraindikasi

Pengobatan anemia perniosisosa dan anemia megaloblastik lainnya dimana vitamin B12 tidak cukup (tidak efektif) (Sukandar dkk, 2009).

Mekanisme

Dalam Hati, asam folat direduksi menjadi zat aktifnya THFA (*tetrahydrofolic acid*), suatu ko-enzim yang penting sekali bagi sintesa DNA dan RNA serta pembelahan sel. Oleh karena itu, sama dengan vitamin B12 kekurangan folat dapat mengakibatkan anemia primer (megaloblastik). Asam folat adalah nama generik sekelompok ikatan yang secara kimiawi dan gizi sama dengan asam folat. Ikatan-ikatan ini berperan sebagai koenzim dalam transportasi pecahan-pecahan karbon-tunggal dalam metabolisme asam amino dan sintesis asam nukleat (Lusa, 2011). Folat eksogen dibutuhkan untuk sintesis nukleoprotein dan pemeliharaan eritropoiesis normal. Asam folat menstimulasi sel darah merah, sel darah putih, dan platelet pada anemia megaloblastik (Sukandar, 2009).

Farmakokinetik

Sebagian besar asam folat dari makanan masuk dalam bentuk poliglutamat. Absorpsi terjadi sepanjang usus halus, terutama di duodenum dan jejunum proksimal dan 50-80% di antaranya dibawa ke hati dan sumsum tulang. Folat diekskresi melalui empedu dan urin. Di mukosa usus halus, poliglutamat dari makanan akan dihidrolisis oleh enzim pteroil poliglutamathidrolase menjadi monoglutamat yang kemudian mengalami reduksi/ metilasi sempurna menjadi 5 metil tetrahidrofolat (5-metil THF). 5-metil THF masuk ke dalam sel dan mengalami demetilasi dan konjugasi. Dengan bantuan enzim metil transferase, 5-metil THF akan melepaskan gugus metilnya menjadi tetrahidrofolat (THF). Metilkobalamin akan memberikan gugus metil tersebut kepada homosistein untuk membentuk asam amino metionin (Tangkilisan H, 2002).

Asam folat terdapat di plasma sekitar 15 hingga 30 menit setelah pemberian secara oral, kadar puncak biasanya dicapai dalam 1 jam. Setelah pemberian secara

IV asam folat secara cepat dibersihkan dari plasma. Sebagian besar produk metabolitnya muncul di urin setelah 6 jam ekskresi lengkap dicapai dalam 24 jam (Sukandar, 2009).

Efek Samping Obat

Asam folat relatif tidak toksik terhadap manusia. Efek samping yang umum terjadi adalah perubahan pola tidur, sulit berkonsentrasi, iritabilitas, aktivitas berlebih, depresi mental, anoreksia, mual-mual, distensi abdominal, dan flatulensi (Sukandar, 2009).

Interaksi

Asam aminosalisilat: penurunan kadar folat serum dapat terjadi selama penggunaan konkuren

Kontrasepsi Oral: Kontrasepsi oral dapat mempengaruhi metabolisme folat dan menyebabkan kekurangan folat, tetapi efeknya ringan dan tidak menyebabkan anemia atau perubahan anemia megaloblastik.

Dihydrofolate reductase inhibitor: defisiensi *dihydrofolate reductase* yang disebabkan pemberian antagonis asam folat dapat mempengaruhi penggunaan asam folat.

Sulfasalazin: terjadi tanda-tanda defisiensi folat

Fenitoin: menurunkan kadar folat serum (Sukandar, 2009).

Peringatan

Jangan diberikan secara tunggal untuk anemia pernisiiosa Addison dan penyakit defisiensi vitamin B12 lainnya karena dapat menimbulkan degenerasi majemuk dari medula spinalis. Jangan digunakan untuk penyakit ganas kecuali bila anemia megaloblastik karena defisiensi folat merupakan komplikasi penting (beberapa tumor ganas adalah *folate dependent*) (IONI, 2008).

Sediaan

Folic Acid (generik) Tablet 1mg, 5 mg. **Ferro Folat** (generik) Tablet salut selaput 200 mg+0,25 mg (B). **Tablet Tambah Darah** (generik) Tablet salut selaput 200 mg + 0,25 mg (B).

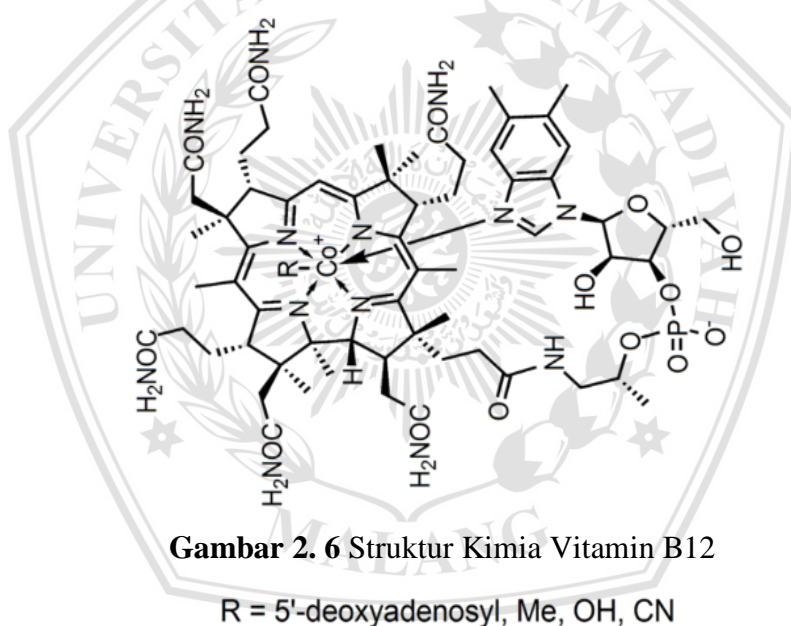
Asam Folat kombinasi; **Forneuro** Kapsul lunak (B). **Biosanbe** (Sanbe Farma) Kapsul. **Anemolat** (Phapros) Tablet 1 mg. **Mirabion** (Sampharindo

Perdana) Kapsul. **Durol Tonic** (Actavis) Sirup. **Bexicom Z** (Nufarindo) Kaptabs salut selaput. **Becom-Zet** (Sanbe Farma) Kaptabs salut selaput. **Sangobion** (Merck Indonesia Tbk) Kapsul. **Samcobion** (Samco Farma) Kapsul (ISO, 2014).

Dosis

Permulaan, 5 mg sehari untuk 4 bulan; pemeliharaan, 5 mg setiap 1-7 hari tergantung penyakit dasarnya; ANAK sampai 1 tahun, 500 mcg/kg bb/hari; di atas 1 tahun, seperti orang dewasa (IONI, 2008). Defisiensi asam dosis awal folat 0,25 – 1 mg sehari sampai terdapat respon klinis. Dosis penunjang 0,25 mg sehari, suplemen diet 0,1 – 1 mg pada wanita hamil, pada keadaan kebutuhan folat meningkat 0,5 – 1 mg sehari (ISO, 2014).

2.3.6.3 Terapi Vitamin B12 Struktur Kimia



Indikasi

Defisiensi vitamin B12 karena sindrom malabsorpsi seperti pada anemia pernisiiosa. Peningkatan kebutuhan vitamin B12 seperti pada saat kehamilan tirotoksikosis, anemia hemolitik, pendarahan, dan penyakit hati dan ginjal (Sukandar, 2009).

Mekanisme Kerja

Vitamin B12 penting untuk pertumbuhan, reproduksi sel, hematopoiesis dan sintesis nukleoprotein dan mielin. Vitamin B12 berperan dalam pembentukan sel darah merah melalui aktivitas koenzim asam folat (Sukandar, 2009).

Farmakokinetik

Absorpsi vitamin B12 tergantung pada adanya faktor intrinsik dan kalsium yang cukup. Secara umum, absorpsi vitamin B12 tidak mencukupi pada keadaan malabsorpsidan pada anemia pernisiiosa (kecualu faktor intrinsik diberikan secara bersamaan) (Sukandar, 2009).

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap kobal, vitamin B12, atau komponen-komponen pada produk (Sukandar, 2009)

Peringatan

Pemberian parenteral dipilih untuk anemia pernisiiosa. Hindari rute pemberian IV.

Defisiensi vitam B12 yang dibiarkan >3 bulan dapat menyebabkan ledi degenertive permanen pada tulang belakang.

Hipokalemia dan kematian mendadak dapat terjadi pada anemia megaloblastik parah yang diobati secara intens.

Efek samping

Pemberian vitamin B12 secara parenteral dapat menyebabkan edema pulmonari, gagal jantung kongestiv, trombosis vaskuler perifer, rasa gatal, shock anafilaktik, perasaan bengkak pada seluruh tubuh, diare ringan, atrofi saraf optik (Sukandar, 2009).

Interaksi Obat

Asam aminosalisilat: menurunkan kerja terapeutik dan biologi vitamin B12
Kloramfenikol: menurunkan efek hematologi vitamin B12 pada pasien dengan anemia pernisiiosa

Kolkisin, alkohol: asupan kolkisin dan alkohol berlebih (>2 minggu) dapat menyebabkan malabsorpsi vitamin B12 (Sukandar, 2009).

Sediaan

Sianokobalamin (generik) Tablet 25 mcg, 50 mcg, 100 mcg. **Sianokobalamin** (Indofarma) Cairan injeksi 500 mcg/mL, 1000 mcg/mL. **Kalbion** (Kalbe Farma) Tablet salut gula. **Probion** (Promedrahardjo Farmasi Industri) Tablet salut selaput. **Hemobion** (Merck Indonesia Tbk) Kapsul. **Vitacalc** (Global Multi Pharmalab) Sirup. **Zyfort** Cairan injeksi. **Viron** (Yarindo Farmatama) Kaptabs salut selaput. **Vitazym** (Kalbe Farma) Tablet salut gula.

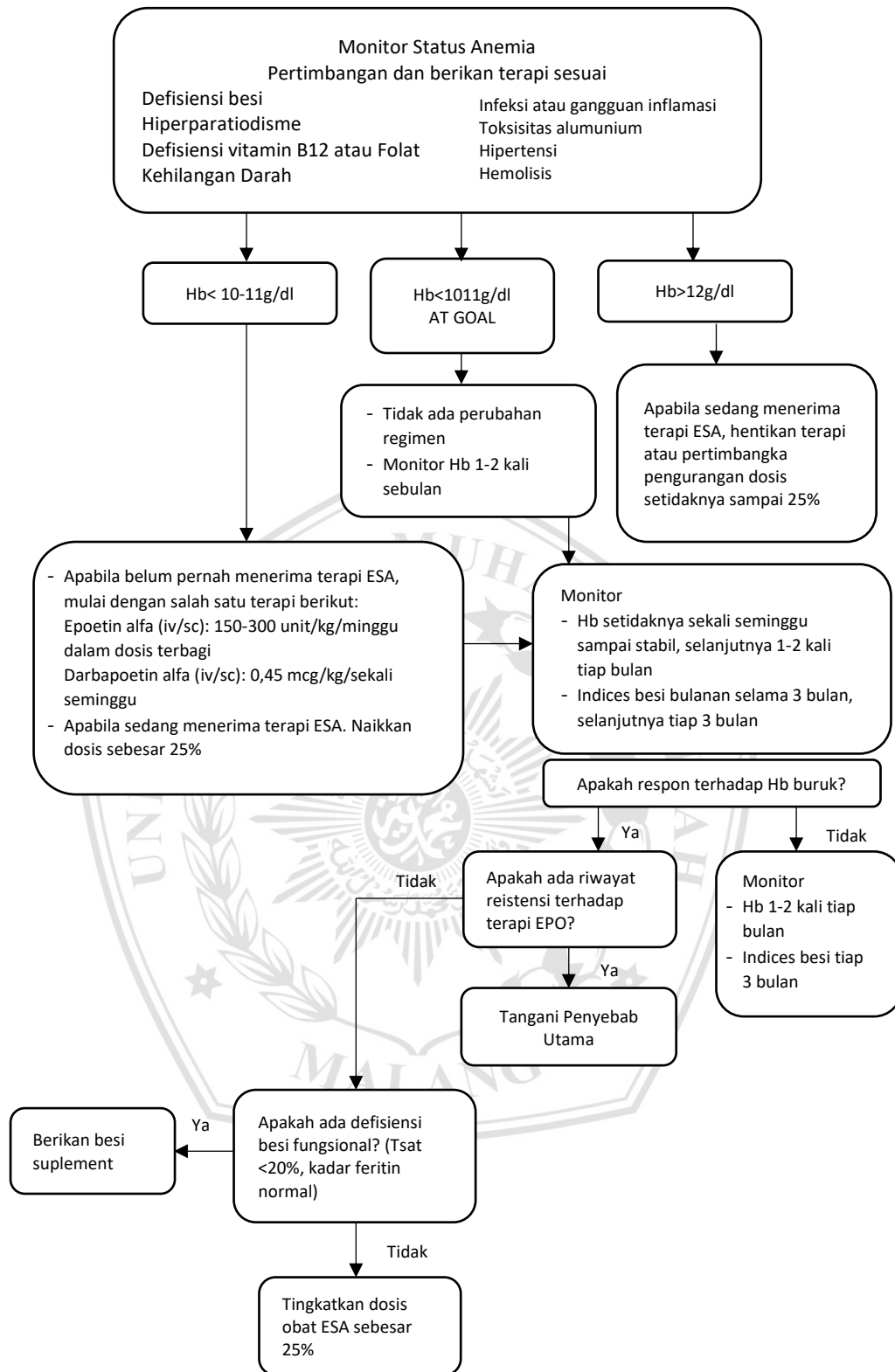
Dosis

Dosis sianokobalamin oral, defisiensi vit B12 karena kekurangan gizi, 50-150 mcg atau lebih diberikan diantara makan. ANAK 35-50 mcg dua kali sehari. Pemberian *i.m.*, awalnya, 1 mg diulangi 10 kali dengan interval 2-3 hari, dosis pemeliharaan 1 mg setiap bulan (IONI, 2008)

2.3.6.4 Terapi Eritropoietin

Terapi eritropoietin diindikasikan untuk pengobatan anemia pada CKD. Pemberian terapi EPO dilakukan apabila penyebab anemia adalah karena defisiensi eritropoietin. Eritropoietin secara konsisten menjaga dan memperbaiki kadar Hb dan Ht, penggunaan EPO juga dapat menurunkan kebutuhan transfusi pada pasien CKD. Menurut rekomendasi KDIGO, terapi EPO diindikasikan apabila pada beberapa kali pemeriksaan didapatkan Hb<10 g/dl dan Ht<30 %. Terapi EPO pada pasien CKD dengan anemia diberikan dengan syarat kadar feritin serum > 100 mcg/L dan saturasi transferin > 20 %, pasien juga disyaratkan tidak sedang mengalami infeksi berat (Ismatullah A, 2015)

Simpanan besi di sumsum tulang harus adekuat sebelum terapi EPO dimulai. Biasanya diperlukan suplementasi besi untuk memastikan bahwa pasien dengan CKD akan memberi respon secara adekuat terhadap EPO karena kebutuhan besi oleh sumsum tulang sering melebihi jumlah besi yang dapat langsung digunakan untuk eritropoiesis (diukur oleh persen saturasi transferin), serta jumlah dalam simpanan besi (diukur oleh feritin serum) (Jameson L, 2013).



Gambar 2. 7 Tatalaksana Terapi Eritropoietin pada anemia dengan CKD (Sukandar, 2011)

2.3.6.5 Terapi PRC

Indikasi

Tujuan transfusi adalah restorasi oksigenasi jaringan yang terganggu dengan hilangnya hemoglobin dan daya dukung oksigen. Tujuannya bukan pemulihan tingkat hemoglobin spesifik. Transfusi harus mencerminkan penerapan terapi yang menargetkan sasaran yang dapat diidentifikasi secara fisiologis dan dapat dicapai (Kaplan L, 2015).

Kontraindikasi

Sebaiknya tidak digunakan untuk mengobati anemia yang dapat dikoreksi dengan terapi non-transfusi (misalnya terapi zat besi) kecuali jika segera dilakukan koreksi segera. Tidak ditunjukkan semata-mata untuk memberikan volume darah & / atau tekanan onkotik, rasa aman, atau untuk memperbaiki penyembuhan luka (Medscape).

Mekanisme

Meningkatkan daya dukung oksigen darah. Mengembalikan volume intravaskular pada pendarahan aktif akut meskipun tidak boleh digunakan semata-mata untuk tujuan ini. Meningkatkan fungsi trombosit pada penderita perdarahan uremik (Medscape)

Farmakologi

Umur normal RBC adalah ~ 120 hari. Setengah umur sel darah merah transfusi adalah ~ 30 hari karena tidak ada perdarahan atau hemolisis yang sedang berlangsung. Setiap unit (~ 350-400mL) mengandung ~ 200-250mL sel darah merah dan dengan demikian ~ 200-250mg besi (Medscape).

Efek Samping

PRC pada anemia dapat meningkatkan pengiriman oksigen, meningkatkan massa sel, dan berpotensi mengatasi gejala anemia; Namun, transfusi dapat menyebabkan kelebihan cairan, demam, reaksi, imunomodulasi, disfungsi beberapa organ, hipotermia, dan koagulopati. PRC sebagai transplantasi jaringan allogeneic, yang terkait dengan risiko infeksi. Pasien dan penyedia layanan medis sering kali sangat khawatir dengan transmisi infeksi atau reaksi transfusi. PRC

memperkenalkan antigen asing ke pasien, dan respons inang bervariasi dengan modifikasi pada sel T intrinsik, respons limfosit, fungsi sel pembunuh alami, produksi sitokin, dan fungsi fagosit. Efek ini dikenal sebagai imunomodulasi transfusi, yang mungkin terkait dengan peningkatan efek samping transfusi (Long B, 2016).

Peringatan

Jika dugaan transfusi dicurigai, transfusi harus dihentikan, pasien dinilai dan distabilkan, bank darah diberitahu, dan penyelidikan reaksi transfusi dimulai. Transfusi besar atau cepat dapat menyebabkan aritmia, hipotermia, hiperkalemia, hipokalsemia, dyspnea, dan / atau gagal jantung.

Semua transfusi harus diberikan melalui alat pengatur darah yang mengandung filter 170 sampai 260 mikron atau filter mikroagregat 20 sampai 40 mikron. Tidak ada obat lain atau cairan selain cairan normal yang harus diberikan bersamaan melalui jalur yang sama tanpa konsultasi terlebih dahulu dengan direktur medis bank darah.

Pasien harus dimonitor untuk tanda-tanda reaksi transfusi termasuk tanda pra, selama, dan pasca transfusi.

Risiko infeksi non septik termasuk penularan HIV (~ 1: 2 mill), HCV (~ 1: 1,5 mill), HBV (1: 300k), HTLV, WNV, CMV, parvovirus B19, penyakit Lyme, babesiosis, malaria, Chagas' penyakit, vCJD

Kelebihan zat besi pada pasien yang ditransfusikan secara kronis karena hemoglobinopati atau talasemia.

Sediaan

Packed Red Cells (PRC)

Dosis

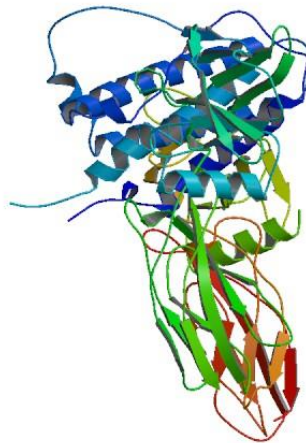
Ukuran standar untuk melakukan transfusi jika nilai Hgb 10 g / dL atau hematokrit (Hct) <30% (Long B, 2016). 1 unit untuk meningkatkan hemoglobin 1 g / dL pada orang dewasa dengan ukuran rata-rata tanpa pendarahan aktif atau hemolisis; Biasanya diberikan lebih dari 1-2 jam tapi tidak lebih dari 4 jam. Jarang

perlu melakukan transfusi terhadap hemoglobin > 10 g / dL. Dosis pasien yang aktif berdarah dan tingkat pemberian bervariasi tergantung pada tingkat perdarahan dan harus dievaluasi berdasarkan kasus per kasus. Informasi lainnya biasanya kehilangan darah > 20% diperkirakan total volume darah. Pada pediatrik 10-15 mL / kg meningkatkan hemoglobin 2-3 g / dL pada pasien tanpa perdarahan aktif atau hemolisis (Medscape).



2.4 Eritropoietin

2.4.1 Struktur Eritropoietin



Gambar 2. 8 Eritropoietin (Drugbank)

Eritropoietin adalah suatu hormon glikoprotein berukuran 30,4 kDa yang merupakan regulator utama produksi sel darah merah sebagai respons eritropoetik akibat penurunan oksigenasi jaringan. Pada manusia, mRNA Epo menyandi suatu protein dengan 193 asam amino. Namun, selama modifikasi pascatranslasional terjadi pemecahan asam-asam amino di 27 N-terminal dan arginin C-terminal sehingga struktur Epo matur hanya mengandung 165 asam amino. Molekul Epo mengandung dua ikatan disulfida di antara asam amino 7 dan 161 serta asam amino 29 dan 33 untuk menstabilkan strukturnya. Kehilangan salah satu ikatan berikut akan mengakibatkan hilangnya bioaktivitas Epo. Selain itu, molekul Epo memiliki tiga gugus gula terikat-N di posisi 24, 37, dan 83 serta satu gula terikat-O pada posisi 126. Gula terikat-O tidak memiliki fungsi penting, tetapi gula terikat-N penting untuk stabilitas molekul Epo di sirkulasi (Prenggono M, 2015).

2.4.2 Jenis Terapi Eritropoietin

Epoetin alfa.

Bentuk biosintesis dari erythropoietin hormone glikoprotein. Urutan asam amino dan logika sifat bio dari epoetin alfa yang identic dengan endogeus erythropoietin manusia diekstrak dari urine pasien dengan anemia aplastik. Obat ini dibuat dari genetika rekayasa mamalia yang menggunakan teknologi DNA rekombinan.

Cara kerja dari eritropoetin alfa adalah dengan menginduksi produksi eritrosit terutama drngan meangsang terjadi ploriferasi dan diferensiasi dengan bekerja sama dengan BFU-E , CHU-E, CFU-MK, CFU-GM).

Farmakokinetik dari epoetin alfa. Epoetin alfa tidak dapat diberikan secara oral karena akan hancur saat sampai di saluran gastrointestinal, dikarenakan oleh sifat protein yang dimiliki oleh obat. Sehingga harus diberikan melalui parental (IV, injeksi subkutan, injeksi intraperitoneal). Penyerapan obat akan lebih lambat apabila melalui sub kutan atau intarperitoneal. Namun konsentrasi serum lebih meningkat apabila pemberian melalui intravena. Epoetin alfa dipecah menjadi kompartemen tunggal dengan volume distribusi yang mendekati volume plasma (sekitar 4-5% dari berat badan).

Epoetin Beta

Epoetin beta adalah glikoprotein yang merangsang proliferasi dan diferensiasi proses kompartemen sel erythroid induk dan juga memiliki efek stimulasi pada proliferasi dan pematangan kompartemen erythron terebut. Oleh karena itu epoetin beta menyebabkan peningkatan pembentukan hemoglobin dan percepatan terkait pemasangan sel dan pengurangan waktu siklus sel. Efek lebih lanjut dari epoetin beta adalah percepatan pematangan retikulosit dan penignkatan pelepasan retikulosit.

Proses penyerapan epoetin beta. Pemberian obat melalui sub kutan memberikan waktu paruh selama 12 -28 jam setelah pemberian. Waktu paruh dari epoetin beta secara intravena antara 4-12 jam. Volume distribusi epoetin beta intravena sesuai dengan 1-2 kali volume plasma.

2.4.3 Aktivitas Farmakologi Eritropoietin

2.4.3.1 Mekanisme Kerja

Eritropoietin merangsang proliferasi dan diferensiasi eritroid dengan berinteraksi dengan reseptor eritropoesis yang spesifik pada progenitor sel darah merah di dalam sumsum tulang. Eritropoietin endogen dibuat oleh ginjal sebagai respons atas hipoksia jaringan. Bila terjadi anemia lebih banyak eritropoietin diproduksi oleh ginjal, memberi isyarat kepada sumsum tulang untuk membuat lebih banyak lagi sel darah merah (Katzung, 2010).

2.4.3.2 Farmakokinetika

Epoetin Alfa iv dieliminasi secara kinetik orde satu dengan waktu paruh sirkulasi sekitar 4 hingga 13 jam pada pasien CKD. Dalam rentang dosis terapi, kadar eritropoietin plasma yang terdeteksi dipertahankan selama setidaknya 24 jam. Setelah pemberian epoetin alfa secara subkutan pada pasien dengan CKD, kadar serum puncak dicapai dalam 5 hingga 24 jam setelah pemberian dan menurun secara bertahap (Sukandar, 2009).

2.4.4 Permasalahan pada Penggunaan Terapi Eritropoietin

2.4.4.1 Efek Samping Eritropoietin

Kenaikan tekanan darah yang *dose-dependent* atau hipertensi memburuk; jarang pada penderita dengan tekanan darah normal atau rendah, krisis hipertensi dengan gejala seperti ensefalopati dan kejang umum toniklonik memerlukan perhatian medis segera; kenaikan hitung trombosit yang *dose-dependent* (namun trombositosis jarang) beregresi selama pengobatan; gejala mirip influenza (dapat dikurangi bila injeksi intravena diberikan perlahan dalam 5 menit); *shunt thrombosis* terutama bila ada kecenderungan mengalami hipotensi atau komplikasi *arterio-venous shunt*; laporan jarang terjadinya hiperkalemia, peningkatan plasma kreatinin, urea dan fosfat, konvulsi, reaksi kulit dan edema palpebral, anafilaksis (IONI, 2008).

Efek samping Eritropoietin yang paling sering dijumpai ialah peningkatan hematokrit dan hemoglobin yang cepat serta termasuk komplikasi hipertensi dan trombosis. Penyulit ini dapat dikurangi dengan meningkatkan hematokrit dan hemoglobin secara lambat serta dengan memantau dan mengobati hipertensi secara adekuat. Reaksi alergi jarang dan ringan (Katzung, 2012).

2.4.4.2 Interaksi Eritropoietin

Penghambat ACE: memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi dan meningkatkan risiko hiperkalemia jika epoetin diberikan bersama penghambat ACE

2.4.4.3 Peringatan

Tekanan darah tinggi yang tidak diobati secara memadai atau tidak terkontrol (monitor secara ketat tekanan darah, hemoglobin, dan elektrolit) hentikan

sementara pengobatan bila tekanan darah tidak terkontrol; singkirkan faktor lain dari anemia (misalnya defisiensi asam folat atau vitamin B12) dan berikan suplemen besi bila diperlukan (lihat catatan di atas); penyakit iskemik vaskuler; trombositosis (monitor jumlah trombosit untuk 8 minggu pertama); riwayat konvulsi; penyakit ganas; gagal hati kronis; rasa menusuk seperti migrain adalah pertanda krisis hipertensi; peningkatan dosis heparin mungkin diperlukan; kehamilan dan laktasi (Sukandar, 2009).

2.4.5 Bentuk Sediaan dan Dosis Eritropoietin

2.4.5.1 Bentuk Sediaan

Epo-alfa; Epoglobin 2000 Cairan injeksi 2.000 ui/mL (vial 1 mL), 6.000 ui/mL (vial 1 mL). **Epotrex-Np** Cairan injeksi 4.000 iu/mL (vial 1 mL), 10.000 iu/mL (vial 1 mL), 10.000 iu/mL (pre-filled syringe 0,4 mL). **Hemapo** (Kalbe Farma) Cairan injeksi tiap ml mengandung Epo-alfa 3000 UI; 10.000 UI. **Eprex** (Jassen) Cairan injeksi 2000 UI; 4000 UI (ISO, 2014).

Epo-Beta: Recormon (Boehringer Ingelheim) Cairan injeksi 2.000 iu/mL (*pre-filled syringe* 0,3 mL), 5.000 iu/mL (*pre-filled syringe* 0,3 mL), 10.000 iu/mL (*pre-filled syringe* 0,6 mL), 30.000 iu/mL (*pre-filled syringe* 0,6 mL). **Mircera** (Roche) Cairan injeksi 50 mcg (*pre-filled syringe* 0,3 ml), 75 mcg (*pre-filled syringe* 0,3 ml), 100 mcg (*pre-filled syringe* 0,3 ml), 150mcg (*pre-filled syringe* 0,3 ml) (MIMS, 2012)

2.4.5.2 Dosis Eritropoietin

Dosis EPO-Alfa

Terapi dari pasien anemi dengan CKD: Dapat diberikan secara intravena atau subkutan. Dalam kasus pemberian secara intravena, dapat disuntikkan kira-kira 2 menit. Untuk pasien non hemodialisa, pemberian secara subkutan akan selalu tersedia untuk menghindari kebocoran pembuluh darah vena perifer. Terapi dengan eritropoietin terbagi dalam dua tahap :Fase koreksi: Dosis awal untuk pasien hemodialisa adalah 100-150 IU /kg bb/ minggu terbagi dalam 2-3 dosis. Jika hematokrit meningkat, bukanlah suatu yang diharapkan (<0,5%/minggu), dosis dapat diganti setelah 4 minggu dari terapi awal sampai dosis meningkat 15-30 IU/kg bb/minggu, tetapi tidak lebih dari 30 IU/kg bb/minggu. Pasien non dialisa: 100

IU/kg bb/minggu terbagi dalam 3 dosis. Tahap perawatan: Untuk memantapkan hematokrit antara 30 dan 35%, dosis menjadi 50-150 IU/kg bb/minggu terbagi dalam 2-3 dosis (penurunan menjadi 2/3 dari dosis sebelumnya). Hematokrit akan dimonitor sekali setiap 2-4 minggu agar supaya melakukan penyesuaian dosis untuk memantapkan hematokrit pada tingkatan yang sesuai seperti halnya untuk menghindari pembentukan eritropoiesis dengan cepat. Terapi dengan eritropoietin umumnya jangka panjang (IONI, 2008).

Dosis EPO-Beta

DEWASA dan ANAK dalam 2 tahun, melalui *injeksi subkutan*, dosis awal 60 UI/kg bb tiap minggu (dalam 1-7 dosis terbagi) untuk 4 minggu, ditingkatkan sebulan sekali sesuai dengan respon masing-masing 60 UI/kg bb; dosis pemeliharaan (bila dicapai kadar hemoglobin 10-12 mg/100 mL) mula-mula turunkan dosis separuhnya kemudian ubah sesuai dengan respon pada interval 1-2 minggu; maksimum 720 UI/kg bb.

Secara *injeksi intravena* dalam 2 menit (atau infus intravena jangka pendek) dosis awal 40 UI/kg bb 3 kali tiap minggu untuk 4 minggu, ditingkatkan sampai 80 UI/kg bb 3 kali seminggu bila kenaikan hemoglobin awal kurang dari 1 g/100 mL per bulan, bila perlu dapat dinaikkan lebih lanjut pada interval bulanan masing-masing 20 UI/kg bb; dosis pemeliharaan (sewaktu dicapai kadar hemoglobin 10-12 g/100 mL) mula-mula kurangi dosis separuhnya kemudian ubah sesuai dengan respons pada interval 1-2 minggu; maksimum 720 UI/kg bb (IONI, 2008).